

# 血栓标志物对慢性阻塞性肺疾病合并深静脉血栓的诊断价值

杨念龙<sup>1</sup>, 蔡晓<sup>2</sup>, 张琪<sup>1</sup>, 赵华<sup>1</sup>, 张开龙<sup>1</sup>

1. 攀枝花市中心医院重症医学科, 四川 攀枝花 617000; 2. 攀枝花学院, 四川 攀枝花 617000

**摘要:** **目的** 探讨血栓标志物凝血酶抗凝血酶复合物(TAT)、纤溶酶- $\alpha$ 2 纤溶酶抑制剂复合物(PIC)、可溶性血栓调节蛋白(sTM)及组织纤溶酶原激活物-抑制剂复合物(t-PAIC)对慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并深静脉血栓形成(DVT)的诊断价值。**方法** 回顾性分析攀枝花市中心医院重症医学科2020年2月至2021年2月收治的173例COPD患者的临床资料,根据是否合并DVT将患者分为血栓组(53例)和非血栓组(120例),并将50例同期健康体检者作为对照组,检测各组血栓标志物TAT、PIC、sTM和t-PAIC水平,并对其诊断COPD合并DVT效能进行ROC曲线分析。**结果** 血栓组的TAT、PIC、sTM及t-PAIC水平均高于非血栓组和对照组,非血栓组PIC、sTM及t-PAIC水平高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。ROC曲线显示,TAT诊断COPD合并DVT曲线下面积(AUC)(0.794)及特异度(80.6%)最高,PIC灵敏度(81.9%)最高,TAT联合PIC诊断灵敏度(82.4%)和特异度(81.5%)高于单一诊断,AUC最大(0.904)。**结论** TAT、PIC、sTM、t-PAIC对COPD患者合并DVT均有一定诊断价值,但联合TAT与PIC的诊断价值更高。

**关键词:** 慢性阻塞性肺疾病; 凝血酶抗凝血酶复合物; 纤溶酶- $\alpha$ 2 纤溶酶抑制剂复合物; 可溶性血栓调节蛋白; 组织纤溶酶原激活物-抑制剂复合物; 深静脉血栓

中图分类号: R563.9 R543.6 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2021)11-1470-04

## Diagnostic value of thrombosis markers in chronic obstructive pulmonary disease complicated with deep vein thrombosis

YANG Nian-long\*, CAI Xiao, ZHANG Qi, ZHAO Hua, ZHANG Kai-long

\* Department of Critical Care Medicine, Panzhihua Central Hospital, Panzhihua, Sichuan 617000, China

Corresponding author: ZHANG Kai-long, E-mail: 381012697@qq.com

**Abstract: Objective** To investigate the diagnostic value of thrombin-antithrombin complex (TAT), plasmin- $\alpha$ 2-plasmin inhibitor complex (PIC), soluble thrombomodulin (sTM) and tissue plasminogen activator inhibitor complex (t-PAIC) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with deep vein thrombosis (DVT). **Methods** Retrospective analysis was performed on 173 COPD patients admitted to the ICU of Panzhihua Central Hospital from February 2020 to February 2021. The patients were divided into thrombotic group (53 cases) and non-thrombotic group (120 cases) according to whether they had DVT, and 50 healthy subjects were selected as control group. The level of TAT, PIC, sTM and t-PAIC were analyzed and ROC curve was further analyzed. **Results** The levels of TAT, PIC, sTM and t-PAIC in the thrombus group were higher than those in the non-thrombus group and the control group, the levels of PIC, sTM and t-PAIC in the non-thrombus group were higher than those in the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.01$ ). The ROC curve showed that for single thrombus marker detection, TAT had the highest diagnostic AUC (0.794) and specificity (80.6%), PIC had the highest sensitivity (81.9%). The sensitivity (82.4%) and specificity (81.5%) and AUC (0.904) of TAT combined with PIC were higher than those of single diagnosis. **Conclusion** TAT, PIC, sTM, t-PAIC have certain diagnostic value for COPD patients with DVT, and the combination of TAT and PIC have higher diagnostic value.

**Keywords:** Chronic obstructive pulmonary disease; Thrombin-antithrombin complex; Plasmin- $\alpha$ 2-plasmin inhibitor complex; Soluble thrombomodulin; Tissue plasminogen activator inhibitor complex; Deep vein thrombosis

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种气流受限的肺部疾病,由于缺氧、感染及活动受限等因素的影响,启动凝血纤溶系统,导致凝血功能出现异常,目前已成为全球第三大致死性疾病<sup>[1]</sup>。深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)形成或肺栓塞是 COPD 患者病情加重或死亡的原因之一, DVT 在住院 COPD 患者中十分普遍<sup>[2-4]</sup>。COPD 患者 DVT 早期表现不明显,容易漏诊,通过监测凝血及纤溶系统的标志物可以早期发现 DVT。目前临床针对血栓风险的评估主要在纤溶系统 D-二聚体的变化<sup>[5-6]</sup>,由于 D-二聚体是纤维蛋白降解产物的标志物,其影响因素较多,诊断 DVT 的敏感性较差。而近几年血栓标志物包括凝血酶抗凝血酶复合物(thrombin-antithrombin complex, TAT)、纤溶酶- $\alpha$ 2 纤溶酶抑制剂复合物(plasmin- $\alpha$ 2-plasmin inhibitor complex, PIC)、可溶性血栓调节蛋白(soluble thrombomodulin, sTM)及组织纤溶酶原激活物-抑制剂复合物(tissue plasminogen activator-inhibitor complex, t-PAIC)在临床血栓状态的评估有一定临床价值<sup>[7]</sup>。本研究通过回顾性分析血栓标志物在 COPD 患者的应用,观察到上述指标对 DVT 具有临床诊断价值。现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取攀枝花市中心医院重症医学科 2020 年 2 月至 2021 年 2 月收治的 173 例 COPD 住院患者。纳入患者符合 COPD 临床诊断标准。排除明确合并其他器官系统栓塞的患者;入院前 1 个月之内使用导致凝血功能异常药物的患者;合并影响凝血功能疾病的患者。根据是否合并下肢 DVT 将纳入患者分为 COPD 组(非血栓组)、COPD 合并 DVT 组(血栓组),其中非血栓组 120 例,年龄(65.46 $\pm$ 14.54)岁,男性 89 例,女性 31 例;血栓组 53 例,年龄(62.39 $\pm$

11.76)岁,男性 39 例,女性 14 例。并将同期健康体检者 50 例作为对照组,男性 28 例,女性 22 例,年龄(60.75 $\pm$ 7.18)岁。

1.2 研究方法 收集纳入患者的临床资料,包括性别、年龄、既往史、急性生理学与慢性健康评分(APACHE II)评分,根据下肢血管超声检查结果,将患者分为非血栓组和血栓组,分析血栓相关标志物 TAT、PIC、sTM 和 t-PAIC 的特征,然后进一步将血栓标志物设为检验变量,将深静脉血栓作为状态变量,进行 ROC 曲线分析。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。计量资料用  $\bar{x}\pm s$  表示,采用  $t$  检验;计数资料用例表示,采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组一般资料比较 三组 APACHE II 评分比较差异有统计学意义( $P<0.01$ ),其余各项指标差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

2.2 不同 APACHE II 评分的 COPD 患者血栓标志物比较 将 COPD 患者根据 APACHE II 评分分为  $\geq 15$  分组和  $<15$  分组。APACHE II 评分  $\geq 15$  分组 sTM 水平高于  $<15$  分组( $P<0.01$ );而两组 TAT、PIC 及 t-PAIC 水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

2.3 三组血栓标志物比较 血栓组的 TAT、PIC、sTM 及 t-PAIC 水平均高于非血栓组和对照组,非血栓组 PIC、sTM 及 t-PAIC 水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。见表 3。

2.4 血栓标志物诊断 COPD 患者合并 DVT 的 ROC 曲线 单一血栓标志物诊断评价, TAT ROC 曲线下面积(AUC)最高(0.794), PIC 灵敏度(81.9%)最高, TAT 特异度(80.6%)最高; TAT 联合 PIC 诊断灵敏度(82.4%)和特异度(81.5%)高于单一诊断, AUC 最大(0.904)。见表 4、图 1、图 2。

表 1 血栓组、非血栓组和对照组一般资料比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$ )	糖尿病 (例)	高血压 (例)	冠心病 (例)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x}\pm s$ )
血栓组	53	39/14	62.39 $\pm$ 11.76	21	27	13	17.8 $\pm$ 6.9
非血栓组	120	89/31	65.46 $\pm$ 14.54	53	65	31	13.6 $\pm$ 4.3
对照组	50	28/22	60.75 $\pm$ 7.18	19	23	10	4.6 $\pm$ 1.2
F 值		5.978	2.831	0.676	0.953	0.658	110.149
P 值		0.051	0.061	0.713	0.621	0.720	<0.001

表 2 COPD 患者不同 APACHE II 评分血栓标志物的比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	TAT (ng/ml)	PIC ( $\mu$ g/ml)	sTM (TU/ml)	t-PAIC (ng/ml)
APACHE II 评分 $<15$ 分组	101	3.7 $\pm$ 2.1	1.1 $\pm$ 0.9	6.8 $\pm$ 4.3	15.6 $\pm$ 6.3
APACHE II 评分 $\geq 15$ 分组	72	4.3 $\pm$ 2.5	1.3 $\pm$ 1.2	10.8 $\pm$ 7.6	17.4 $\pm$ 7.7
$t$ 值		1.710	1.253	4.396	1.687
P 值		0.089	0.212	<0.001	0.093

表 3 血栓组、非血栓组和对照组血栓标志物比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	TAT(ng/ml)	PIC( $\mu\text{g/ml}$ )	sTM(TU/ml)	t-PAIC(ng/ml)
血栓组	53	7.6 $\pm$ 3.8	1.9 $\pm$ 0.9	10.6 $\pm$ 3.9	21.0 $\pm$ 4.5
非血栓组	120	4.4 $\pm$ 1.7 <sup>a</sup>	1.1 $\pm$ 0.6 <sup>a</sup>	8.9 $\pm$ 2.5 <sup>a</sup>	18.5 $\pm$ 3.1 <sup>a</sup>
对照组	50	3.9 $\pm$ 1.5 <sup>a</sup>	0.5 $\pm$ 0.3 <sup>ab</sup>	4.3 $\pm$ 3.8 <sup>ab</sup>	5.7 $\pm$ 4.1 <sup>ab</sup>
F 值		42.123	63.056	55.112	268.357
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与血栓组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与非血栓组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

表 4 血栓标志物诊断 COPD 患者 DVT ROC 曲线分析

标志物	AUC	95% CI	阈值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
TAT	0.794	0.730~0.859	7.94 ng/ml	58.7	80.6
PIC	0.767	0.684~0.851	1.56 $\mu\text{g/ml}$	81.9	68.7
sTM	0.628	0.531~0.724	15.3 TU/ml	58.1	53.2
t-PAIC	0.661	0.569~0.753	23.6 ng/ml	62.5	57.7
TAT+PIC	0.904	0.859~0.950	—	82.4	81.5

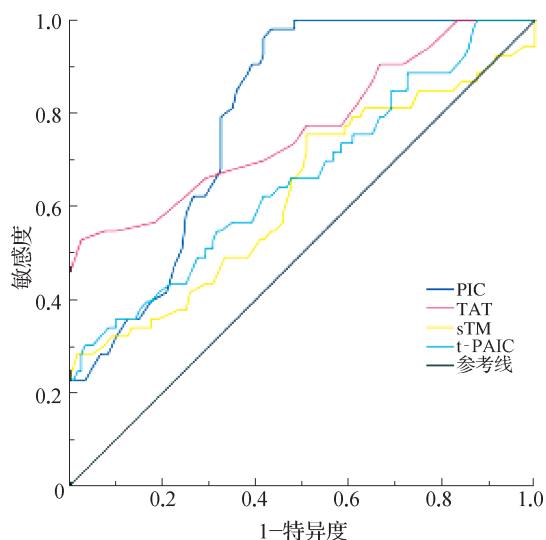


图 1 TAT、PIC、sTM、t-PAIC 诊断 COPD 患者 DVT 的 ROC 曲线

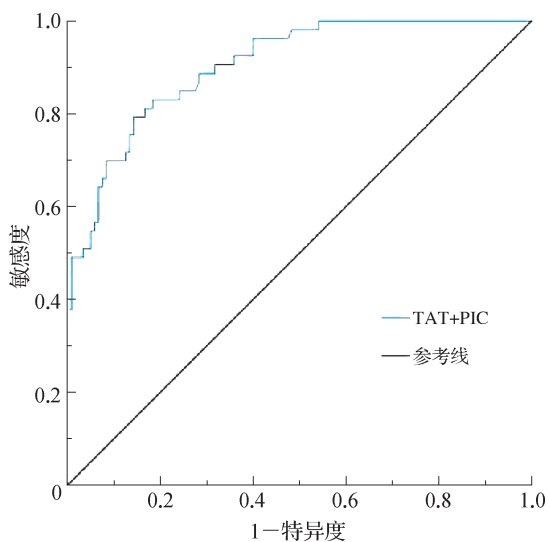


图 2 TAT 联合 PIC 诊断 COPD 患者 DVT 的 ROC 曲线

### 3 讨论

静脉血栓栓塞发病机制的理论基于血流状态改变、血管内皮损伤和血液高凝状态。目前在静脉血栓栓塞患者中超过 80% 可发现血栓形成的高危因素,而且某些患者通常多种危险因素并存。COPD 患者由于长期慢性缺氧,血管内皮损伤,血液黏滞度增高,下肢水肿及肺动脉高压,再加上感染等诱发因素,使得 DVT 的风险增加了 2.5 倍<sup>[8-9]</sup>。临床常用 D-二聚体来筛查 DVT,几乎所有的急性 DVT 均可导致其升高,但其他原因如恶性肿瘤、脓毒症、手术或创伤、心力衰竭等也可以导致其升高,所以 D-二聚体缺乏特异性。

随着对血栓标志物的深入研究及临床广泛应用,DVT 的风险可得到进一步评估。TAT 是机体凝血系统激活时凝血酶与抗凝血酶按 1:1 结合而形成的复合物,是反映促凝与抗凝系统平衡的标志物<sup>[10-11]</sup>。当其水平升高时,表示凝血酶生成及凝血酶活性升高,而血浆中的抗凝血酶被大量消耗,反映了凝血系统的激活,血液呈高凝状态,血栓形成风险增加<sup>[12]</sup>。目前国内的研究显示 DVT 患者 TAT 水平较非血栓患者明显升高<sup>[13]</sup>。本研究中,COPD 血栓组患者 TAT 水平较非血栓组及健康对照组明显升高,而非血栓组较健康对照组 TAT 水平有所升高,但未见明显统计学差别。说明处于相对高凝状态的 COPD 患者 TAT 可升高不明显,但合并 DVT 的 COPD 患者 TAT 的水平明显升高,提示 COPD 患者如出现 TAT 升高需警惕 DVT 风险,建议此时积极抗凝治疗降低血栓风险。

sTM 属于一种主要存在于血管内皮细胞表面的凝血酶受体,是血管内皮细胞受损的特异分子标志之一。当内皮细胞受损时,TM 表达或分泌异常,并大量释放入血,浓度增加,并与凝血酶结合后激活蛋白 C,从而发挥抗凝作用。本研究中,COPD 血栓组患者 sTM 水平较非血栓组及健康对照组明显升高,说明血栓的形成可能存在血管内皮细胞的持续性损伤。沈薇等<sup>[14]</sup>研究显示,慢性深静脉血栓患者的 sTM 水平也会升高,提示血管内皮损伤后的修复可能是一个漫长过程,而 sTM 的水平在一定程度上可以提示血管内皮的修复程度。但 sTM 对 DVT 诊断的敏感性较低,这与 Zhou 等<sup>[7]</sup>研究相似。APACHE II 评分与患者病情严重程度有一定相关性,评分越高的 COPD 患者其 sTM 的水平越高,说明 sTM 在一定程度上与患者的病情严重程度相关,也有研究显示 sTM 与疾病的预后有关<sup>[7]</sup>。

PIC是由活化的纤溶酶与 $\alpha 2$ -抗纤溶酶抑制物1:1结合形成的复合物,直接反应纤溶酶的生成,可反映机体内纤溶系统的激活<sup>[15]</sup>。t-PAIC是组织型纤溶酶原激活物及纤溶酶原激活抑制物-1在血液中1:1结合形成的复合物,能够反映内皮细胞的损伤,也是纤溶系统激活的生物标志物,其血浆浓度的增高常提示血浆组织型纤溶酶原激活物(t-PA)的增加<sup>[16]</sup>。本研究血栓组PIC及t-PAIC的水平较非血栓组及健康正常对照组明显升高,说明血栓形成后继发纤溶系统的活化,从而导致PIC和t-PAIC升高,但t-PAIC的敏感性及特异性均较低。TAT及PIC对COPD合并深静脉血栓的诊断效能较高,均超过70%,但TAT灵敏度较差,而特异度高,PIC却相反,灵敏度高,而特异度低。TAT反应的是凝血系统的水平,而PIC反应的是纤溶系统的活性,在血栓形成的过程中,两者联合后诊断效能进一步升高,灵敏度及特异度均得到提升。Cheng等<sup>[17]</sup>在评估术后DVT的研究中,TAT/PIC的诊断价值最高,阈值为4.03 ng/TU,敏感性达到了97.14%。所以,血栓标志物中TAT与PIC在诊断DVT的价值更高。

综上所述,TAT、PIC、sTM及t-PAIC对COPD合并DVT均具有一定诊断价值,但是TAT联合PIC较单一指标的诊断价值更高。

#### 参考文献

- [1] 王萌萌,王在义.慢性阻塞性肺疾病对凝血功能影响的研究进展[J].国际呼吸杂志,2018,38(21):1672-1675.
- [2] Pang H, Wang L, Liu J, et al. The prevalence and risk factors of venous thromboembolism in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Clin Respir J, 2018, 12(11):2573-2580.
- [3] Duan SC, Yang YH, Li XY, et al. Prevalence of deep venous thrombosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chin Med J, 2010, 123(12):1510-1514.
- [4] Bertolotti L, Quenet S, Mismetti P, et al. Clinical presentation and outcome of venous thromboembolism in COPD [J]. Eur Respir J, 2012, 39(4):862-868.
- [5] 张炜,杨岚.RICU慢性阻塞性肺疾病患者下肢深静脉血栓形成的流行病学分析[J].西安交通大学学报(医学版),2017,38(3):466-469.
- [6] 张廷龙,赵宝林,范正洋,等.D-二聚体与脊柱手术患者术后出现下肢静脉血栓的相关性研究[J].中国实验诊断学,2018,22(4):677-679.
- [7] Zhou K, Zhang J, Zheng ZR, et al. Diagnostic and prognostic value of TAT, PIC, TM, and t-PAIC in malignant tumor patients with venous thrombosis [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2020, 26:1076029620971041.
- [8] Dong W, Zhu Y, Du Y, et al. Association between features of COPD and risk of venous thromboembolism [J]. Clin Respir J, 2019, 13(8):499-504.
- [9] 岳晓艳,李凤杰,蒋志锋,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重合并下肢深静脉血栓的临床特征及危险因素[J].首都医科大学学报,2021,42(1):153-157.
- [10] Innocenti F, Gori AM, Giusti B, et al. Prognostic value of Sepsis-induced coagulation abnormalities: an early assessment in the emergency department [J]. Intern Emerg Med, 2019, 14(3):459-466.
- [11] Lee SY, Niikura T, Iwakura T, et al. Thrombin-antithrombin III complex tests [J]. J Orthop Surg Hong Kong, 2017, 25(1):170840616684501.
- [12] Husebø GR, Gabazza EC, D'Alessandro Gabazza C, et al. Coagulation markers as predictors for clinical events in COPD [J]. Respirology, 2021, 26(4):342-351.
- [13] 廉应涛,何川,余追,等.下肢深静脉血栓形成患者凝血酶-抗凝血酶复合物的变化及在抗凝治疗中的价值[J].检验医学与临床,2018,15(9):1220-1223.
- [14] 沈薇,周景艺,顾怡,等.血栓相关凝血标志物在诊断深静脉血栓患者中的应用[J].血栓与止血学,2018,24(6):905-908.
- [15] Asakura H, Ontachi Y, Mizutani T, et al. An enhanced fibrinolysis prevents the development of multiple organ failure in disseminated intravascular coagulation in spite of much activation of blood coagulation [J]. Crit Care Med, 2001, 29(6):1164-1168.
- [16] Eržen B, Šabovič M. In young post-myocardial infarction male patients elevated plasminogen activator inhibitor-1 correlates with insulin resistance and endothelial dysfunction [J]. Heart Vessels, 2013, 28(5):570-577.
- [17] Cheng Y, Liu J, Su Y, et al. Clinical impact of coagulation and fibrinolysis markers for predicting postoperative venous thromboembolism in total joint arthroplasty patients [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2019, 25:1076029619877458.

收稿日期:2021-03-22 修回日期:2021-05-12 编辑:王宇